

Pressemeldung

Genetische Steuerung von Krebs entschlüsselt – Base für Base

(Wien, 06.03.2026) – **Mit dem neuen Verfahren CRISPR-Millipede lassen sich genetische Steuerregionen bis auf die Ebene einzelner DNA-Bausteine analysieren. Mit diesem auf der CRISPR-Technologie basierenden Ansatz entdeckten Wissenschaftler:innen unter der Leitung von Davide Seruggia von der St. Anna Kinderkrebsforschung gemeinsam mit Kollge:innen des Broad Institute of MIT and Harvard, wie einzelne Mutationen in regulatorischen DNA-Abschnitten dazu beitragen, dass Krebszellen hochwirksamen Immuntherapien entkommen. Die Studie erschien in *Nature Communications*.**

Genetische Veränderungen treiben die Entstehung und das Fortschreiten von Krebs sowie die Resistenz gegenüber Therapien voran. Viele dieser Mutationen betreffen die kodierende Sequenz eines Gens, also jene Bauanleitung, nach der ein Protein hergestellt wird. Diese Mutationen führen zu veränderten Proteinen mit abweichender Struktur oder Funktion. Doch die Bauanleitung allein reicht für die Produktion eines Proteins nicht aus: Regulatorische DNA-Abschnitte rund um die kodierende Sequenz wirken wie ein Kontrollpult. Sie bieten „Andockstellen“ für Transkriptionsfaktoren und steuern, wann, wo und in welcher Menge ein Gen aktiv ist.

Wie sich Mutationen in kodierenden Sequenzen auf die Krebsentstehung auswirken, lässt sich vergleichsweise gut vorhersagen. Deutlich schwieriger ist es zu verstehen, wie Veränderungen in regulatorischen DNA-Abschnitten die Genaktivität beeinflussen. Zwar können bestehende Methoden krankheitsrelevante DNA-Bereiche identifizieren, doch ihre Auflösung reicht nicht aus, um die Rolle einzelner Nukleotide – also der DNA-Bausteine – in der Krebsentstehung zu bewerten. Dadurch blieb bislang unklar, wie Mutationen in regulatorischen Regionen zur Krebsentstehung und Therapieresistenz beitragen.

CRISPR-Millipede: Analyse der Einzelbausteine von regulatorischen DNA-Regionen

Aus diesem Grund entwickelten die Forschenden CRISPR-Millipede, eine CRISPR-basierte Screening-Method, das dichtet Basen-Editing und Durchflusszytometrie mit einem neuen computergestützten Analyse-Ablauf kombiniert. CRISPR-Millipede ermöglicht es den Forschenden, präzise Änderungen an Nukleotiden in regulatorische Regionen vorzunehmen und damit zu testen, wie jede einzelne Mutation die Aktivität des Gens beeinflusst – und das mit bisher unerreichter Auflösung und Genauigkeit.

„Unser Ansatz ermöglicht es uns, große Zellpopulationen gleichzeitig zu analysieren und daraus aussagekräftige biologische Erkenntnisse zu gewinnen“, erklärt Luca Pinello, Bioinformatiker an der Harvard University und einer der Senior-Autoren der Studie. „Wichtig ist zudem, dass wir regulatorische Elemente zu einem Bruchteil der Kosten untersuchen können, die sonst bei hochmodernen Technologien wie der RNA-Sequenzierung einzelner Zellen anfallen.“

Dank der hohen Sensitivität von CRISPR-Millipede können Forschende auch die Relevanz von sehr seltenen Mutationen untersuchen. Außerdem können sie die Effekte mehrerer Mutationen, die gleichzeitig innerhalb derselben regulatorischen Region auftreten, voneinander unterscheiden.

Ein möglicher Mechanismus der Therapieresistenz bei Krebs

Um das Potenzial ihrer Methode zu demonstrieren, konzentrierten sich die Forschenden auf eine bisher unbekannte regulatorische Region, welche die Expression von CD19 kontrolliert. CD 19 ist ein Protein auf der Oberfläche bestimmter Blutzellen, den B-Zellen, und ein entscheidender Angriffspunkt bei der CAR-T-Zelltherapie zur Behandlung von B-Zell-Leukämie. Bei dieser Therapie greifen gentechnisch veränderte Immunzellen spezifisch jene Krebszellen an, die das CD19-Protein tragen.

Mithilfe von CRISPR-Millipede erfassen die Forscher:innen präzise jene DNA-„Andockstellen“, an denen Transkriptionsfaktoren – also Proteine, die Gene an- und abschalten – binden und so die Expression von CD19 steuern. Dabei fanden sie heraus, dass bestimmte Mutationen in diesen regulatorischen Elementen dazu führen, dass weniger CD19 gebildet wird. Dadurch können Krebszellen den CAR-T-Zellen entkommen, denn die CAR-T-Zellen können den Rezeptor nicht mehr angreifen.

Diese Ergebnisse weisen auf einen bislang unbekannten Mechanismus hin, durch den Krebszellen eine Resistenz gegenüber Immuntherapien entwickeln könnten. „Wir untersuchen bereits weitere zentrale regulatorische Elemente, die andere Gene steuern, die für die Immuntherapie relevant sind - darunter PD-L1“, sagt Sandra Wittibschlager, Co-Erstautorin der Studie.

Neue Perspektiven in der Krebsgenetik

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass nicht-kodierende, regulatorische DNA-Regionen eine weitaus aktivere Rolle in der Krebsbiologie spielen als bisher angenommen. Durch die präzise und zugleich skalierbare Analyse dieser genomischen Regionen eröffnen Werkzeuge wie CRISPR-Millipede neue Möglichkeiten, um zu verstehen, wie Mutationen in nicht-kodierenden Regionen zur Krankheit beitragen – und liefern damit wichtige Impulse für die Entwicklung neuer Therapien.

„Wir hoffen, dass CRISPR-Millipede und weitere von uns entwickelte Tools Forschenden weltweit neue Möglichkeiten eröffnen“, sagt Seruggia. „Wir beginnen gerade erst zu begreifen, welche Rolle regulatorische DNA bei Krankheiten spielt. CRISPR-Millipede hat das Potenzial aufzudecken, wie erblicher DNA-Varianten Kinder für Leukämie anfällig machen.“

Publikation

Becerra, B., Wittibschlager, S., Patel, Z.M., et al. Nucleotide-Resolution Mapping of Regulatory Elements via Allelic Readout of Tiled Base Editing. *Nat Commun* 44, 224 (2026).

<https://doi.org/10.1038/s41467-026-69918-8>



Finanzierung: Diese Forschung wird durch einen Starting Grant des Europäischen Forschungsrats unterstützt.

Über die St. Anna Kinderkrebsforschung

Die St. Anna Kinderkrebsforschung (St. Anna CCRI) ist eine internationale und interdisziplinäre Forschungseinrichtung, die das Ziel verfolgt, durch innovative Forschung diagnostische, prognostische und therapeutische Strategien für die Behandlung von an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen weiterzuentwickeln und zu verbessern. Unter Einbeziehung der spezifischen Besonderheiten kindlicher Tumorerkrankungen arbeiten engagierte Forschungsgruppen auf den Gebieten Tumorgenomik und -epigenomik, Immunologie, Molekularbiologie, Zellbiologie, Bioinformatik und klinische Forschung gemeinsam daran, neueste wissenschaftlich-experimentelle Erkenntnisse mit den klinischen Bedürfnissen der Ärzt:innen in Einklang zu bringen und das Wohlergehen der jungen Patient:innen nachhaltig zu verbessern. www.ccri.at www.kinderkrebsforschung.at

Redakteur:

Manel Llado Santaularia
Redakteur Science Communication
St. Anna Children's Cancer Research Institute
Zimmermannplatz 10, 1090 Vienna, Austria
M: [+43 664 5477295](tel:+436645477295)
E: manel.llado@ccri.at
www.ccri.at

Kontakt:

Lisa Huto
Leitung Marketing & Kommunikation
St. Anna Children's Cancer Research Institute
1090 Vienna, Zimmermannplatz 10
M: +43 664 847 66 87
E: lisa.huto@kinderkrebsforschung.at